

# Powikłania neurologiczne po przeszczepieniu narządów

Saša A. Živković, MD, PhD,<sup>a,b,c</sup> Hoda Abdel-Hamid, MD<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Neurology Service, VA Pittsburgh Healthcare System, University Drive C, Pittsburgh, Stany Zjednoczone

<sup>b</sup>Department of Neurology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Stany Zjednoczone

<sup>c</sup>Division of Pediatric Neurology, Children's Hospital Pittsburgh, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:

Sasa A. Zivkovic  
Department of Neurology,  
University of Pittsburgh  
School of Medicine, PUH F878,  
200 Lothrop Street, Pittsburgh,  
PA 15213, USA

e-mail: zivkovics@upmc.edu

Neurol Clin 28 (2010) 235-251

Neurologia po Dyplomie  
2011; 6 (3): 65-74

**SŁOWA KLUCZOWE:** okres potransplantacyjny, neurotoksyczność, zakażenia oportunistyczne, powikłania transplantacji

Medycyna transplantacyjna poczyniła duże postępy w ostatnich dwóch dekadach, stając się częścią codziennej praktyki klinicznej ze wzrastającą liczbą biorców przeszczepów i dłuższym przeżyciem. W Stanach Zjednoczonych wykonuje się rocznie ponad 27 000 zabiegów przeszczepienia narządów unaczynionych (tab. 1),<sup>1</sup> nie licząc 18 000 zabiegów przeszczepienia hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), czyli komórek szpiku i komórek macierzystych z krwi obwodowej.<sup>2</sup> Chociaż biorcy przeszczepów są podobni do innych pacjentów z obniżoną odpornością, to złożoność współistniejących zaburzeń metabolicznych i toksyczności leków wyróżnia tę grupę oraz sprawia, że powstają unikalne wyzwania diagnostyczne i lecznicze związane z różnymi problemami klinicznymi. Mimo olbrzymich postępów okres potransplantacyjny jest wciąż zaburzany przez szeroki wachlarz powikłań wpływających na przeżycie i jakość życia biorców przeszczepów.

Powikłania neurologiczne są istotną przyczyną chorobowości po przeszczepieniu narządów i dotyczą ponad 20% biorców (tab. 2).<sup>3-12</sup> Etiologia jest zazwyczaj związana z chirurgicznym zabiegiem przeszczepienia, chorobami pierwotnie powodującymi niewydolność przeszczepionego narządu, zakażeniami oportunistycznymi oraz neurotoksycznością leków immunosupresyjnych.<sup>13,14</sup> Schemat leczenia immunosupresyjnego może zostać zmieniony z powodu powikłań neurologicznych nawet u 10% pacjentów po przeszczepieniu.<sup>15</sup> Chociaż u dorosłych i dzieci występują podobne powikłania neurologiczne, to u dzieci wydają się one rzadsze, ale cięższe.<sup>6,16</sup>

Spektrum kliniczne potransplantacyjnych powikłań neurologicznych obejmuje zaburzenia świadomości i zachowania, ruchy mimowolne, powikłania naczyniowo-mózgowe oraz oportunistyczne zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, powikłania nerwowo-mięśniowe i napady padaczkowe.

## Zaburzenia świadomości i encefalopatia

Zaburzenia świadomości i encefalopatia są częste po przeszczepieniu i różnie wyrażone – od splątania i majaczenia do stuporu i śpiączki. Często współistnienie wielu potencjalnych przyczyn zaburzeń świadomości utrudnia identyfikację pojedynczej przyczyny.<sup>17</sup> Ryzyko majaczenia po przeszczepieniu zwiększają ciężkie choroby, podeszły wiek oraz występujące wcześniej zaburzenia funkcji poznawczych. Zakres przyczyn zaburzeń świadomości zmienia się w zależności od czasu, jaki upłynął od przeszczepienia. Bezpośrednio po transplantacji może dojść do ciężkiego uszkodzenia mózgu z niedotlenienia związanego ze śródoperacyjnym zatrzymaniem krążenia, a stan miokloniczny rokuje niekorzystnie. W późniejszym okresie pooperacyjnym przeważają różne zaburzenia toksyczne i metaboliczne oraz zakażenia oportunistyczne.<sup>17</sup> Częste zaburzenia metaboliczne obejmują hiperamonemię, mocznicę i nieprawidłowe stężenia glukozy (hipo- i hiper-glikemię). Niewydolność przeszczepu może nasilać zaburzenia świadomości, szczególnie

**TABELA 1. LICZBA PRZESZCZEPIEŃ NARZĄDÓW UNACZYNIONYCH W STANACH ZJEDNOCZONYCH W 1998 I 2008 ROKU**

	1998	2008
Nerki	12 452	16 517
Wątroba	4516	6318
Trzustka	244	436
Nerka i trzustka	972	837
Serce	2348	2163
Płuca	869	1478
Serce i płuca	47	27
Jelito	70	185

Na podstawie: Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, US Department of Health and Human Services. 2008 Annual Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1998–2007. Rockville (MD); United Network for Organ Sharing, Richmond (VA); University Renal Research and Education Association, Ann Arbor (MI). 2009.

w przypadku amonemii lub mocznicy. Biorcy przeszczepu wątroby, u których w wywiadzie stwierdzano nadużywanie alkoholu, charakteryzuje większe ryzyko majaczenia po zabiegu przeszczepienia.<sup>18</sup> Ośrodkowa mielinoza mostu jest charakterystyczna dla biorców przeszczepu wątroby i objawia się porażeniem pseudoopuszkowym i stuporem, które pojawiają się zazwyczaj w ciągu kilku tygodni od transplantacji (tab. 3).<sup>19</sup> Encefalopatię Wernickego z triadą obejmującą zaburzenia psychiczne, oftalmoplegię i ataksję opisywano u biorców HSCT z ciężką nawracającą kwasicą po 4 tygodniach po transplantacji.<sup>20</sup> Neurotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny (calcineurin inhibitors, CNI – takrolimus i cyklosporyna) manifestująca się zaburzeniami świadomości, napadami padaczkowymi i ślepotą korową jest częstsza podczas stosowania dużych dożylnych dawek we wczesnym okresie pooperacyjnym.<sup>21-24</sup> Pogorszenie czynności nerek może nasilić neurotoksyczność leków metabolizowanych w nerkach, w tym acyklowiru lub cefalosporyn, natomiast benzodiazepiny mogą kumulować się w przypadku niewydolności wątroby. Jednoczesne stosowanie linezolidu i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny może indukować zespół serotoninowy.<sup>25</sup>

## Powikłania psychiczne

Pacjenci po przeszczepieniu mogą ujawniać wiele zaburzeń behawioralnych i psychicznych, od obniżenia nastroju do manii i psychozy.<sup>26-28</sup> Czynniki nasilające to stosowanie różnych leków, takich jak kortykosteroidy i takrolimus, złożone interakcje między lekami i zaburzenia metaboliczne, stres pourazowy związany z transplantacją lub zaostrenie wcześniej występujących chorób psychicznych.<sup>26,28-31</sup> Powikłania psychiczne mogą również wynikać z pierwotnej przyczyny niewydolności narządu (np. choroby Wilsona).<sup>32</sup> Biorcy przeszczepów i członkowie ich rodzin mogą również cierpieć

z powodu potransplantacyjnego zespołu stresu pourazowego, który wpływa na stosowanie się do zaleceń lekarskich, chorobowość i jakość życia.<sup>31</sup>

## Zaburzenia ruchowe

Pojawienie się ruchów mimowolnych po transplantacji jest zazwyczaj związane z lekami. Najczęstsze są drżenia związane ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny. Nasilenie drżeń wywołanych przez CNI jest różne, jednak jedynie w nielicznych przypadkach ogranicza aktywność pacjenta lub wymaga zmiany dawkowania leków.<sup>21,35</sup> Objawy parkinsonowskie związane z przedtransplantacyjnym zwyrodnieniem mózgowo-wątrobowym przy niewydolności wątroby mogą zmniejszyć się po udanej transplantacji wątroby, podobnie jak zaburzenia ruchowe związane z chorobą Wilsona.<sup>32,34</sup> Stosowanie neuroleptyków może wyzwolić parkinsonizm polekowy czy późne dyskinezy.<sup>35</sup> Mioklonie niezwiązane z padaczką pacjentów po przeszczepieniu mają zazwyczaj charakter polekowy, szczególnie przy stosowaniu opiatów i leków przeciwdepresyjnych, i zazwyczaj ustępują w krótkim czasie po zaprzestaniu stosowania wywołujących leków.

## Powikłania mózgowo-naczyniowe

Powikłania mózgowo-naczyniowe są najczęstsze po przeszczepieniu serca. Udar niedokrwienny i przemijające epizody niedokrwienne (TIA) opisywano u 9% biorców przeszczepu serca oraz do 4% biorców wątroby i 7% biorców nerki (tab. 2).<sup>7,11,36</sup> Zwiększone ryzyko udaru obserwowano u pacjentów, którzy przeszli zabieg przeszczepienia serca i u których stosowano wewnątrzaoortalne pompy balonowe.<sup>11</sup> Chociaż powikłania mózgowo-naczyniowe są częste po przeszczepieniu nerki, ryzyko to zmniejsza się u osób po udanej transplantacji w porównaniu z pacjentami pozostającymi na liście oczekujących.<sup>36</sup> Zakażenia oportunistyczne również zwiększają ryzyko udaru.<sup>37,38</sup> Bakteryjne zapalenie wsierdzia może indukować wystąpienie udaru krwotocznego o etiologii zatorowej, podczas gdy inwazja naczyniowa w przypadku zakażeń grzybiczych (aspergilloza) może powodować zakrzepicę. Udar materiałem zatorowym pochodzącym z serca może być również związany z niebakteryjnym zakrzepowym zapaleniem wsierdzia lub migotaniem przedsionków.<sup>38</sup> Układowe zakażenia bakteryjne i grzybicze nieobejmujące bezpośrednio ośrodkowego układu nerwowego, małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi wiążą się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia śródczaszkowego.<sup>37,39,40</sup> Małopłytkowość potransplantacyjna zwiększa ryzyko krwawienia śródmózgowego u biorców HSCT, szczególnie u pacjentów, u których liczba płytek wynosi  $\leq 20\ 000$ .<sup>41</sup> Wielotorbielowatość nerek w wywiadzie u chorego po przeszczepieniu nerki dziesięciokrotnie zwiększa ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego.<sup>39</sup> Rzadko u biorców przeszczepów rozwija się mikroangiopatia zakrzepowa, podobna do zakrzepowej płamicy małopłytkowej.<sup>42</sup> Po przeszczepieniu szpiku

TABELA 2. POWIKŁANIA NEUROLOGICZNE PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDÓW

		Dorośli/ dzieci	n	Ogółem (%)	Napady padaczkowe (%)	Zakażenia OUN (%)	Encefalopatia (%)	Udar mózgu (%)	Nerwowo- mięśniowe (%)
Bronster i wsp. <sup>4</sup>	Wątroba	Dorośli	463	20	8,2	1,2	11,8	2,1	nd
Lewis i Howdle <sup>7</sup>	Wątroba	Dorośli	657	27	6,0	1,1	11,0	4,0	4,0
Erol i wsp. <sup>10</sup>	Wątroba	Dzieci	40	35	15,0	nd	12,0	nd	nd
Denier i wsp. <sup>9</sup>	Szpik kostny	Dorośli	361	16	5,0	4,2	2,8	1,7	3,3
Faraci i wsp. <sup>5</sup>	Szpik kostny	Dzieci	272	14	7,0	2,6	6,3	1,1	1,8
Živković i wsp. <sup>8</sup>	Jelito	Dorośli	54	85	17,0	7,0	43,0	4,0	7,0
Zierer i wsp. <sup>11</sup>	Serce	Dorośli	200	23	7,0	1,5	nd	9,0	1,0
Mayer i wsp. <sup>6</sup>	Serce	Dorośli	107	30	5,6	3,7	2,8	8,4	13,1
Mayer i wsp. <sup>6</sup>	Serce	Dzieci	77	23	9,1	1,3	1,3	6,5	3,9
Živković i wsp. <sup>12</sup>	Płuco	Dorośli	132	68	8,0	1,0	25,0	7,0	21,0
Wong i wsp. <sup>3</sup>	Płuco	Dzieci	132	45	27,0	1,5	6,7	3,7	nd

nd – brak danych, OUN – ośrodkowy układ nerwowy. Na podstawie.<sup>1,3-12</sup>

opisywano zwiększoną częstość występowania stanu nadkrzepliwości związanej z niedoborem białka S.<sup>43</sup>

## Napady padaczkowe

Napady padaczkowe u biorców przeszczepów są częste, występują u 7-27% pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych i u 5-7% pacjentów po HSCT (tab. 2). Pojawienie się napadów padaczkowych po przeszczepieniu nie musi świadczyć o niekorzystnym rokowaniu, ponieważ u większości pacjentów napady są łagodne i nie wymagają długoterminowej terapii lekami przeciwpadaczkowymi.<sup>44,45</sup> Wywołany niedotlenieniem stan miokloniczny po zatrzymaniu krążenia rokuje jednak niekorzystnie, a napady padaczkowe mogą wyprzedzać inne objawy ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Najczęściej występują napady toniczno-kloniczne, pierwotnie lub wtórnie uogólnione. Proste lub złożone napady częściowe sugerują ogniskowe uszkodzenie (np. ropień, udar), które objawiają się zlokalizowanymi zmianami widocznymi w zapisie elektroencefalograficznym (EEG). Częste przyczyny napadów padaczkowych po zabiegu przeszczepienia obejmują: neurotoksyczność CNI, przejściowe zaburzenia metaboliczne i zakażenia ośrodkowego układu nerwowego.<sup>44,45</sup> Napady padaczkowe związane ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny często wywodzą się z płatów potylicznych.<sup>46</sup> Napady padaczkowe są nierzadko następstwem udaru materiałem zatorowym pochodzącym z serca.<sup>11</sup> Rzadziej napady padaczkowe mogą być wywoływane antybiotykami lub chemioterapeutykami (imipenem, cefalosporyny, busulfan).

## Mielopatie

Choroby rdzenia kręgowego są rzadkie u biorców przeszczepów. Postępujące osłabienie i utrata czucia w połączeniu z za-

burzeniem kontroli zwieraczy mogą być spowodowane mielopatią. Potencjalne przyczyny po transplantacji to ropień nadtworówkowy i krwiak, natomiast przewlekłe stosowanie kortykosteroidów może prowadzić do stłuszczenia nadtworówkowego.<sup>47</sup> Oportunistyczne zakażenia wirusowe wywołane przez ludzki wirus T-limfotropowy (HTLV-1), ludzki wirus opryszczki typu 6 i 7 (HHV-6, HHV-7), wirus ospy wietrznej (VZV), wirus Epsteina-Barr (EBV) lub cytomegalowirus (CMV) mogą powodować mielopatię lub poliradikolopatię.<sup>48,49</sup> Przeszczepianie komórek macierzystych i chemioterapia mogą zwiększać ryzyko popromiennego zapalenia rdzenia, powodując znaczne osłabienie i niesprawność nawet przy małych dawkach radioterapii.<sup>50</sup>

## Powikłania nerwowo-mięśniowe

Różne pooperacyjne neuropatie spowodowane urazami z pociągania i naciągnięciem są swoiste dla różnych rodzajów transplantacji. Porażenie dolnej części splotu barkowego spotyka się po przeszczepieniu narządów klatki piersiowej i wątroby, podczas gdy uszkodzenie nerwu udowego jest częstsze po transplantacji nerki. Uszkodzenie nerwu strzałkowego pojawia się zazwyczaj później i jest związane z miejscowym uciskiem głowy kości piszczelowej u pacjentów, którzy są unieruchomieni i wyniszczeni. Narażenie na kortykosteroidy (szczególnie dożylnie) i leki blokujące płytkę nerwowo-mięśniową, niewydolność wielonarządowa i posocznica zwiększają ryzyko miopatii chorób krytycznych (critical illness myopathy, CIM) i polineuropatii chorób krytycznych (critical illness polyneuropathy, CIP).<sup>51</sup> U biorców wątroby ciężkie porażenie czterokończynowe spowodowane CIM opisywano u 7% pacjentów w ciągu dwóch tygodni od przeszczepienia.<sup>52</sup> Początek osłabienia związanego z CIM może być gwałtowny i dramatyczny (ostre miopatyczne porażenie czterokończynowe), jednak rokowanie wydaje się nieco lepsze niż w przy-

TABELA 3. POWIKŁANIA NEUROLOGICZNE SWOISTE DLA RÓŻNYCH RODZAJÓW PRZESZCZEPU

Przeszczep	Zespół	Objawy
Wątroba	Ośrodkowa mielinoza mostu	Stupor, porażenie czterokończynowe
Serce	Udar o etiologii zatorowej	Ogniskowe osłabienie mięśni, zaburzenia czucia, afazja
Nerka	Neuropatia cukrzycowa	Oslabienie mięśni, zaburzenia czucia, bóle neuropatyczne
Płuco	Porażenie nerwu przeponowego	Duszność
Szpicz kostny	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	Oslabienie, mialgia (zapalenie wielomięśniowe)

padku CIP.<sup>53</sup> Nasilenie osłabienia u pacjentów z neuropatią cukrzycową po przeszczepieniu trzustki jest przypisywane również nakładającej się CIM/CIP.<sup>54</sup> CIM/CIP często upośledza czynność oddechową i opóźnia odłączenie sztucznej wentylacji<sup>55</sup> oraz wydłuża okres zdrowienia.<sup>53</sup> Przeszczepianie narządów klatki piersiowej może prowadzić do uszkodzenia nerwu przeponowego z powodu oziębienia (chłodzenie lodem) lub uszkodzenia mechanicznego. Porażenie tego nerwu obserwuje się u nawet 3,2% biorców płuca.<sup>56</sup> Zespół Guillaina-Barrego u biorców przeszczepów był opisywany rzadko i może być trudny do odróżnienia od CIM/CIP bez diagnostyki elektrofizjologicznej i badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Po HSCT choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft versus host disease, GVHD) może być związana z miopatią zapalną, neuropatią, a nawet miastenią.<sup>57</sup> Potransplantacyjna neuropatia toksyczna ma zazwyczaj podostry przebieg kliniczny i najczęściej jest związana z antybiotykami (linezolid) lub chemioterapeutykami (bortezomib, talidomid). Jednoczesne leczenie statynami lub kolchicyną z cyklosporyną może powodować miopatię, co prowadzi do rhabdomyolizy. Rzadko opisywano zaburzenia nerwów obwodowych, w tym wielogniskową polineuropatię demielinizacyjną przypominającą przewlekłą pozapalną polineuropatię demielinizacyjną u pacjentów leczonych takrolimusem.<sup>58</sup>

## Bóle głowy i inne bóle

Bóle głowy często pozostają w cieniu innych dolegliwości układowych lub neurologicznych oraz objawów u pacjentów po przeszczepieniu. Nowo powstałe silne bóle głowy mogą być wczesnym objawem zakażeń oportunistycznych lub neurotoksyczności inhibitorów kalcyneuryny. CNI mogą nasilać obecne wcześniej zaburzenia migrenowe.<sup>59</sup> Groźne są bóle głowy związane z grzybiczym zapaleniem zatok, ponieważ mogą poprzedzać szerzenie się zakażenia na ośrodkowy układ nerwowy. W ciągu tygodnia od przeszczepienia u niektórych biorców serca mogą rozwinąć się objawy naczyniowych bólów głowy z nudnościami, zaczerwienieniem twarzy i przyspieszeniem tętna, które ustępują przy leczeniu beta-adrenolitykiem.<sup>60</sup> Półpasiec opisywano nawet u 8,6% biorców przeszczepów narządów unaczynionych, a u prawie połowy może później rozwinąć się neuralgia.<sup>61</sup>

Neuropatie toksyczne mogą być związane z ciężkimi zaburzeniami neuropatycznymi. Niedawno opisywano złożony ze-

spół bólu regionalnego u pacjentów leczonych inhibitorami kalcyneuryny, syrolimusem i ewerolimusem.<sup>62,63</sup>

## Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia po przeszczepieniu narządów są często wynikiem ślepoty korowej związanej z zespołem odwracalnej encefalopatii tylnej (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) i neurotoksycznością inhibitorów kalcyneuryny.<sup>24</sup> Pacjenci mogą cierpieć na sektorowe oboczne niedowidzenie, która zazwyczaj ustępuje po wycofaniu się PRES. Ponadto, przejściowa utrata wzroku i halucynacje wzrokowe spowodowane napadami padaczkowymi z płata potylicznego mogą być jedynymi klinicznymi objawami PRES.<sup>46</sup> Zakażenia gałek ocznych będące następstwem oportunistycznych układowych infekcji grzybiczych i wirusowych wymagają natychmiastowej oceny i leczenia w celu uniknięcia poważniejszych powikłań.<sup>64</sup> Rzadziej u biorców przeszczepów stwierdza się neuropatię nerwu wzrokowego wywołaną takrolimusem.<sup>65</sup>

## Zakażenia oportunistyczne ośrodkowego układu nerwowego

Przewlekłe leczenie immunosupresyjne konieczne do zapobiegania ostremu odrzucaniu aloprzeszczepu niesie za sobą długoterminowe ryzyko zakażeń oportunistycznych. Większość pacjentów przyjmuje profilaktyczne leczenie przeciwdrobnoustrojowe, które zależy od ośrodka. Biorców HSCT (szpiku krwi lub komórek macierzystych z krwi obwodowej) charakteryzuje największe ryzyko zakażenia bezpośrednio po transplantacji, kiedy nie doszło jeszcze do odnowienia układu immunologicznego. U biorców narządów unaczynionych ryzyko zakażenia jest największe między drugim a szóstym miesiącem po przeszczepieniu, a potem zazwyczaj zmniejsza się w miarę zmniejszania dawek leków immunosupresyjnych. Największe ryzyko opisywano w przypadku przeszczepów jelita i wielonarządowych (7%), następnie przeszczepienia szpiku kostnego (4%), serca (3%) i wątroby (1%).<sup>4,7-9,66</sup> Ryzyko zakażenia jest determinowane przez intensywność narażenia epidemiologicznego na patogeny i schemat immunosupresji.<sup>67</sup> Ponadto przewlekłe leczenie immunosupresyjne może prowadzić do reaktywacji zakażeń wirusowych (np. VZV, wirus JC).



**Ramka. Czynniki ryzyka ekspozycji na oportunistyczne czynniki zakaźne**

Nokardia  
 Niemyte warzywa  
 Listeria  
 Niepasteryzowane produkty mleczne  
 LCMV (wirus limfocytarnego zapalenia spłotu naczyńiówkowego i opon mózgowo-rdzeniowych)  
 Chomiki  
 HTLV  
 Dożylnie nadużywanie substancji, Japonia, Karaiby  
 Kokcydioidomikoza (*Coccidioides immitis*)  
 Południowo-zachodnie Stany Zjednoczone (rejon pustynny)  
 Histoplazma  
 Ohio, Indiana, dolina Mississippi  
*Trypanosoma cruzi*  
 Ameryka Południowa  
 Toksoplazma  
 Koty  
 Ameba  
 Pływanie w otwartych akwenach

Różne czynniki środowiskowe i geograficzno-endemiczne mogą zwiększać ryzyko zakażenia określonymi patogenami (np. kokcydioidomikoza w południowo-zachodniej części Stanów Zjednoczonych) (ramka).<sup>68</sup> Inaczej niż u osób z prawidłową odpornością, potransplantacyjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest zazwyczaj spowodowane przez grzyby, a zakażenia bakteryjne są częściej wywołane przez listerie lub nokardie niż typowe patogeny bakteryjne. U większości pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych najpierw rozwija się zakażenie układowe, zazwyczaj posocznica, zapalenie zatok obocznych nosa lub zapalenie płuc, które następnie szerzy się na ośrodkowy układ nerwowy. Potransplantacyjne zakażenie grzybicze ośrodkowego układu nerwowego charakteryzuje się dużą, 90% lub większą, śmiertelnością.<sup>69</sup>

U pacjentów zazwyczaj pojawiają się zaburzenia świadomości i układowe objawy zakażenia, chociaż początkowo leczenie immunosupresyjne może tłumić wczesne układowe objawy zakażenia. Ogniskowe objawy neurologiczne przy współistniejącej posocznicy sugerują ropień mózgu, który u pacjentów po przeszczepieniu ma również zazwyczaj etiologię grzybiczą, a badania obrazowe mózgowia (najlepiej MR) pokazują mnogie zmiany ze wzmocnieniem kontrastowym. Przy braku bezpośredniego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego układowe zakażenia oportunistyczne mogą również prowadzić do encefalopatii septycznej.<sup>70</sup>

Potransplantacyjne zakażenia wirusowe ośrodkowego układu nerwowego związane są z reaktywacją latentnych zakażeń (np. JC) lub z nową ekspozycją (np. wirus Zachodnie-

go Nilu). Najczęstszymi przyczynami potransplantacyjnego wirusowego zapalenia mózgu są wirusy HSV, VZV, EBV i CMV. Ostatnio opisano występowanie zapalenia układu limbicznego spowodowane zakażeniem HHV6 u biorców HSCT.<sup>71</sup> Powoli postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia wywołana wirusem JC charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem, ale jest na szczęście rzadka.<sup>72</sup> Rzadziej zakażenie ośrodkowego układu nerwowego u biorców przeszczepów może powodować środowiskowa ekspozycja na wirus wścieklizny lub wirus Zachodniego Nilu.<sup>73</sup> Najczęstszą infekcją pasożytniczą u biorców przeszczepów jest toksoplazmoza związana z aktywacją zakażenia latentnego (częściej przy HSCT) lub przeniesieniem z przeszczepianym narządem od seropozytywnych dawców (najczęściej przy przeszczepieniu serca).<sup>74</sup> Przewlekłe leczenie immunosupresyjne może również aktywować zakażenie *Strongyloides*. Na szczęście rzadkie, ale obarczone dużą śmiertelnością jest nabyte amebowe zapalenie mózgu.<sup>75</sup> Nieustanne pojawianie się nowych czynników zakaźnych u biorców wymaga ciągłego dostosowywania strategii diagnostycznych i terapeutycznych.

Poza bezpośrednim wpływem zakażeń układowych i ośrodkowego układu nerwowego częste stosowanie antybiotyków i leków przeciwwirusowych może powodować działania neurotoksyczne obejmujące ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, w tym napady padaczkowe (imipenem, cefalosporyny), encefalopatię (acyklowir) lub neuropatię toksyczną (linezolid).

## Neurotoksyczność leków immunosupresyjnych

Neurotoksyczność leków immunosupresyjnych obserwuje się najczęściej podczas leczenia inhibitorami kalcyneuryny i glikokortykosteroidami, które stanowią podstawę większości protokołów leczenia immunosupresyjnego (tab. 4). Typowe działania niepożądane inhibitorów kalcyneuryny obejmują drżenia, bóle głowy oraz zespół PRES objawiający się ślepotą korową, zaburzeniami świadomości i napadami padaczkowymi.<sup>21-24,33</sup> Badania obrazowe mózgowia zazwyczaj pokazują zmiany typowe dla PRES z obustronnymi widocznymi w sekwencjach T2 i FLAIR ogniskami wzmocnienia w rezonansie magnetycznym w tylnej części mózgu, a stężenia leków są zazwyczaj zbyt duże, chociaż nierzadko spotyka się wartości prawidłowe.<sup>24</sup> Neurotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny jest częstsza we wczesnym okresie, kiedy w celu zapobiegania ostremu odrzucaniu stosuje się większe dożylnie dawki leków.<sup>21,23</sup> Glikokortykosteroidy mogą powodować dystymię, drżenia, miopatię posterooidową, psychozę posterooidową, CIM/CIP lub stłuszczenie nadtwardówkowe.<sup>30,47</sup> Powikłania neurologiczne mogą jednak występować też w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, w tym przeciwciała antylimfocytarnego muromonabu (OKT3) i globuliny antytymocytarnej (jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), mykofenolanu (bóle głowy) i syrolimusu (PRES, bardzo rzadko).<sup>76,77</sup>

TABELA 4. NEUROTOKSYCZNE DZIAŁANIA LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

	Częste	Rzadkie
Glikokortykosteroidy	Drżenia (łagodne), dystymia	Stłuszczenie nadtwardówkowe, psychoza
Takrolimus, cyklosporyna	Drżenia, bóle głowy, splątanie, PRES	Ataksja, polineuropatia, CRPS
Sirolimus	Drżenia, bóle głowy	PRES, CRPS
Mykofenolan	Bóle głowy	
Muromonab	Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	

CRPS – zespół odruchowej dystrofii współczulnej, PRES – zespół odwracalnej encefalopatii tylnej.

## Nowotwory po transplantacji

Nawrót hematologicznej choroby rozrostowej po przeszczepieniu HSCT zajmuje ośrodkowy układ nerwowy w 3% przypadków u pacjentów z białaczką i wiąże się z dużą śmiertelnością.<sup>78</sup> Nawroty są częstsze przy autologicznym HSCT i występują  $\geq 3$  miesiące po przeszczepieniu. Ponadto około 2% biorców przeszczepów narządów unaczynionych oraz HSCT dotyka rozpoznana *de novo* potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (posttransplant lymphoproliferative disorder, PTLTD) i często jest związana z zakażeniem EBV. Jej występowanie jest najczęstsze po przeszczepieniu serca, serca i płuca oraz jelita. Do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego dochodzi u około 15% dotkniętych nią pacjentów i jest związane z niekorzystnym rokowaniem.<sup>79</sup> Opisywano większą częstość występowania guzów mózgu u biorców narządów unaczynionych, jednak korelacja ta pozostaje nieco kontrowersyjna.<sup>80</sup> Ryzyko guzów mózgu jest zwiększone u biorców alogenicznego HSCT, którzy byli wcześniej leczeni napromienianiem całego ciała.

## Przeszczepianie narządów u dzieci i dorosłych

Dzieci biorcy przeszczepów stawiają unikalne wyzwania w diagnostyce i leczeniu powikłań neurologicznych i innych po transplantacji, ponieważ należy jednocześnie utrzymać czynność alop przeszczepu i zapewnić prawidłowy rozwój dziecka. Na rozwój wpływają przede wszystkim pierwotna niewydolność narządu i związane z nią zaburzenia metaboliczne, przewlekłe leczenie immunosupresyjne i powikłania potransplantacyjne. Badania podłużne wykazały mieszany wpływ skutecznego przeszczepienia u dzieci na długoterminowe wzrastanie i mineralizację kości.<sup>81</sup> Opóźnienie wzrastania może być również przypisywane działaniu leków, takich jak steroidy podawane po transplantacji.<sup>82</sup>

Niektóre swoiste problemy transplantacji u dzieci związane są z większą częstością chorób dziedzicznych powodujących niewydolność narządów. Inny problem po przeszczepieniu narządów w pediatrii to niestosowanie się do zaleceń lekarskich w zakresie przyjmowania leków immunosupresyjnych, co może prowadzić do ostrego odrzucania i pogorszenia czynności przeszczepu. Po przeszczepieniu u dzieci ryzyko rozwoju pierwotnego zakażenia różnymi organizmami jest zwiększone, co może być spowodowane brakiem wcześniejszej ekspozycji na niektóre organizmy i brakiem nabytej odporności, jeśli nie były szczepione. Brak nabytej odporności związanej z wcześniejszymi kontaktami z czynnikami zakaźnymi i często niepełne szczepienia powodują większe ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych niż u dorosłych, którzy są biorcami przeszczepów.<sup>83</sup>

Kilka badań bezpośrednio porównywało potransplantacyjne powikłania neurologiczne u dzieci i dorosłych biorców przeszczepów.<sup>6,16</sup> Ogólnie powikłania neurologiczne wydają się rzadsze i cięższe u dzieci niż u dorosłych.<sup>6,16</sup> Proces zdrowienia może jednak być niezwykły u dzieci biorców w porównaniu z dorosłymi z powodu plastyczności mózgu i większość z nich po udanym przeszczepieniu ma się dobrze, a długotrwałe deficyty neurologiczne u nich nie występują.<sup>84</sup>

## Wpływ transplantacji na choroby neurologiczne

Przeszczepianie narządów ma różny wpływ na choroby neurologiczne związane z niewydolnością własnego narządu, jednak zazwyczaj są one nieuleczalne. U wielu biorców narządów dojdzie jednak do stabilizacji lub poprawy, w tym u pacjentów z chorobą Wilsona (przeszczepienie wątroby) oraz amyloidozą rodzinną (przeszczepienie wątroby i serca).<sup>32,85</sup> Neuropatia cukrzycowa zazwyczaj zmniejsza się, a potransplantacyjne pogorszenie stanu u pacjentów po przeszczepieniu nerki i trzustki przypisywano CIP/CIM.<sup>54</sup> Skuteczne przeszczepienie nerki prowadzi do bardziej istotnego i bezsprzecznego ustąpienia neuropatii mocznicowej, chociaż poprawa zależy od ciężkości przedtransplantacyjnego uszkodzenia nerwów.<sup>86</sup> Encefalopatia wątrobowa i mielopatia zazwyczaj zmniejszają się po udanym przeszczepieniu wątroby.

## Farmakokinetyka i interakcje między lekami

Na złożoną farmakokinetykę leków immunosupresyjnych i innych u biorców przeszczepów wpływa klirens wątrobowy i nerkowy leków oraz złożone interakcje między nimi. U pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub nerki opóźniona czynność przeszczepu może znacząco zmieniać stężenia leków. Na stężenie frakcji wolnej w przypadku leków o znacznym wiązaniu

TABELA 5. ZALECANE BADANIA W DIAGNOSTYCE POTRANSPLANTACYJNYCH POWIKŁAŃ NEUROLOGICZNYCH

1. Badania laboratoryjne	Badania podstawowe: morfologia, elektrolity, glukoza, magnez, parametry czynności nerek i wątroby Toksykologia: stężenia leków immunosupresyjnych i innych w surowicy Metaboliczne: witamina B <sub>12</sub> /kwas foliowy, kwas metylomalonowy, pirydoksyna, tiamina, stężenie witaminy E Serologia: antygeny kryptokoków i innych grzybów, badania wirusologiczne PCR i przeciwciała Mikrobiologia: kwasooporność, posiewy w kierunku bakterii i grzybów Badania płynu mózgowo-rdzeniowego: rodzaj i liczba komórek, białko, glukoza, kwasooporność/posiewy bakteryjne/grzybicze, antygeny kryptokoków i innych grzybów, badania PCR w kierunku wirusów/mykobakterii/toksoplazmy i miana przeciwciał. Rozważyć cytologię i cytometrię przepływową
2. Badania obrazowe	MR mózgu: angio MR (tętniaki), wenografia MR (zakrzepica zatok opony twardej) MR rdzenia kręgowego TK zatok obocznych nosa: ocena grzybiczego zapalenia zatok TK głowy i rdzenia: stosowana głównie, jeśli nie jest możliwe wykonanie MR MR splotu ramiennego i krzyżowo-lędźwiowego
3. Badania elektrofizjologiczne	EMG/NCS: ocena ucisku na nerw, polineuropatia lub miopatia EEG: pomocna w ocenie napadów padaczkowych i encefalopatii metabolicznej SSEP: rzadko stosowane, może być użyteczne w lokalizowaniu patologii
4. Inne badania	Echokardiogram: badanie potencjalnych źródeł materiału zatorowego i zapalenia wsierdza Biopsja mózgu: diagnostyka PTLD, glejaków lub ropni mózgu Biopsja mięśni i nerwów: diagnostyka zapalenia naczyń lub zapalenia wielomięśniowego

SSEP – somatosensoryczne potencjały wywołane, PTLD – potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna.

z białkami (np. fenytoiny) wpływa również hipoalbuminemia, przemieszczenie leków związanych z białkami i inaktywacja odprowadzających leków P450.<sup>87</sup> Na farmakokinetykę leków immunosupresyjnych mogą również wpływać preparaty ziołowe, a ich wpływ może być trudny do przewidzenia. Rozumienie roli białek transportowych (glikoproteiny P, białka oporności wielolekowej 2) wciąż ewoluuje, a podatność konkretnych pacjentów na toksyczność poszczególnych leków może wyjaśnić zmienność genetyczna.<sup>88</sup>

## Zalecane postępowanie w przypadku powikłań neurologicznych po transplantacji

Szczegółowa i systematyczna ocena, poczynając od dokładnego wywiadu dotyczącego obecnej choroby, rodzaju i czasu przeszczepienia oraz przyczyny niewydolności własnego narządu, ułatwia wczesne rozpoznanie i leczenie potransplantacyjnych powikłań neurologicznych we właściwym czasie. Dodatkowo należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zakażenia oportunistycznego lub neurotoksyczności leków immunosupresyjnych. Rzadziej objawy neurologiczne mogą być związane z odrzucaniem alop przeszczepu (np. encefalopatia wątrobowa w przypadku dysfunkcji przeszczepu wątroby). Oportunistyczne zakażenia ośrodkowego układu nerwowego zazwyczaj ujawniają się w kontekście infekcji ogólnoustrojowej i wczesne określenie etiologii umożliwi właściwe leczenie. Należy przy tym uwzględnić potencjalną ekspozycję na częste i endemiczne czynniki zakaźne (ramka).

Ponieważ obraz kliniczny może być złożony, do ustalenia przyczyny może być konieczne wykonanie szeroko zakrojonych badań laboratoryjnych, badań obrazowych układu nerwowego i badań neurofizjologicznych (tab. 5). Badania obrazowe układu nerwowego odgrywają istotną rolę w diagnostyce powikłań neurologicznych po transplantacji, ponieważ mogą dać wskazówki dotyczące etiologii i sugerować właściwą diagnostykę i leczenie.<sup>89</sup> Jeśli jest dostępny, rezonans magnetyczny mózgu i rdzenia kręgowego jest zazwyczaj lepszym wyborem niż tomografia komputerowa, chociaż TK może być łatwiejsza do wykonania i często jest badaniem wstępnym.

W przypadku podejrzenia zakażenia ośrodkowego układu nerwowego w celu ustalenia rozpoznania konieczne jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, jednak jego wykonanie nie powinno opóźniać leczenia. Wirusologiczne badania PCR są preferowane w porównaniu z badaniami serologicznymi, ponieważ mają dużo większą czułość, istnieje jednak wciąż miejsce dla posiewów i badań serologicznych.<sup>90</sup> Do rozpoznania zakażeń spowodowanych przez nowo pojawiające się czynniki zakaźne może być konieczne zastosowanie innowacyjnych metod diagnostycznych.<sup>91</sup> EEG jest pomocne w diagnostyce w przypadku podejrzenia napadów padaczkowych i zaburzeń świadomości. Ponieważ dyskretne zmiany padaczkowe mogą być przeoczone, uważna interpretacja badania EEG jest konieczna do postawienia trafnej diagnozy bezdrgawkowych napadów padaczkowych u pacjentów w ciężkim stanie. Obecność fal trójfazowych silnie sugeruje encefalopatię toksyczno-metaboliczną, szczególnie przy niewydolności nerek lub wątroby.<sup>92</sup> Badanie przewodnictwa nerwów i elektromiografia są pomocne w diagnostyce osłabienia

mięśni i utraty czucia o podostrym przebiegu. Specjalna technika bezpośredniej stymulacji mięśni jest pomocna w diagnostyce CIM, jednak do potwierdzenia rozpoznania konieczna jest biopsja mięśni.<sup>93</sup> Biopsja mięśni może również potwierdzić rozpoznanie zapalenia wielomięśniowego u pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Biopsja nerwów jest wykonywana rzadko, chyba że przy podejrzeniu nacieku chłoniaka. Biopsja mózgu, rzadko wykonywana, może być jednak konieczna w celu identyfikacji PTLD, glejaka lub ropnia mózgu.

## Leczenie potransplantacyjnych powikłań neurologicznych

### ENCEFALOPATIA TOKSYCZNA/METABOLICZNA I ZABURZENIA PSYCHICZNE

Wytyczne leczenie potransplantacyjnej encefalopatii metabolicznej i zaburzeń psychiatrycznych związanych z niewydolnością przeszczepionego narządu nie różnią się w porównaniu z pacjentami bez przeszczepu. Ważne jest jednak uwzględnienie złożoności farmakokinetyki i interakcji między lekami, ponieważ pacjenci ci są często leczeni wieloma preparatami i mogą mieć upośledzoną czynność nerek lub wątroby.

Jeśli encefalopatia jest związana z odrzucaniem przeszczepu (np. encefalopatia wątrobowa), do czasu przywrócenia czynności przeszczepu inne metody leczenia mają zazwyczaj ograniczoną skuteczność.

Hiperamonemia związana z wątrobową syntezą glutaminy lub enzymatycznym cyklem mocznikowym może odpowiadać na wymianę osocza w połączeniu z zamiennikami elementów przemiany azotu.<sup>94</sup> U pacjentów z encefalopatią wywołaną toksycznym działaniem leków najważniejsze jest określenie odpowiedzialnego leku i zaprzestanie jego stosowania.

### POWIKŁANIA NACZYNIOWO-MÓZGOWE

Powikłania naczyniowo-mózgowe są nadal częste przy przeszczepianiu serca, szczególnie u pacjentów, u których zabieg pomostowania wieńcowego i czas zakleszczenia aorty w trakcie operacji jest długi. Uważne kontrolowanie ciśnienia tętniczego jest konieczne, ponieważ pooperacyjne epizody hipotensji i nadciśnienia mogą wyzwać udary niedokrwienne lub krwawienia śródmózgowe.<sup>11</sup> U biorców płuca i serca opisywano zwiększoną częstość migotania przedsionków po transplantacji, jednak jego kliniczne znaczenie pozostaje niepewne.<sup>11</sup> Dodatkowo stosowanie inhibitorów kalcyneuryny może powodować nadciśnienie i hiperlipidemię, co wymaga kontroli w opiece długoterminowej u pacjentów po przeszczepieniach. Osoby po transplantacji jelita lub przeszczepieniu wielonarządowym z zespołem nadkrzepliwości mogą wymagać dożywnego leczenia przeciwzakrzepowego.<sup>95</sup>

### NAPADY PADACZKOWE

Leczenie drgawkowego stanu padaczkowego nie zmienia się u biorców przeszczepów, ponieważ celem jest przerwanie

stanu padaczkowego i ustabilizowanie stanu pacjenta. Większość pacjentów nie wymaga długoterminowego leczenia przeciwpadaczkowego, a w badaniach z udziałem małych grup pacjentów po przeszczepieniu wątroby fenytoina była bezpiecznie odstawiana po 3 miesiącach.<sup>45</sup> Długotrwałe stosowanie fenytoiny może wpływać na stężenia leków immunosupresyjnych i zakłócać metabolizm cyklosporyny i takrolimusu. Dlatego zaleca się stosowanie lewetiracetamu, ponieważ nie wpływa na metabolizm inhibitorów kalcyneuryny, a jego metabolizm nie zmienia się istotnie przy niewydolności wątroby po jej przeszczepieniu.<sup>96</sup> Podczas leczenia lewetiracetamem może dojść do rozwoju behawioralnych działań niepożądanych, a jego klirens zależy od czynności nerek. Inną opcją jest stosowanie gabapentyny, pregabaliny i topiramatu, ale kwas walproinowy jest stosowany tylko u biorców innych narządów niż wątroby z powodu jego potencjalnej hepatotoksyczności.

### MIOPATIA CHORÓB KRYTYCZNYCH/POLINEUROPATIA CHORÓB KRYTYCZNYCH

Obecnie nie istnieje leczenie CIM/CIP, a opieka opiera się głównie na unikaniu czynników ryzyka, ograniczeniu dożylnego podaży steroidów oraz leków blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe u pacjentów w stanie ciężkim. Niedawne badania wykazały zmniejszenie częstości występowania CIM/CIP przy intensywnej insulinoterapii hiperglikemii.<sup>55</sup> Pacjenci ci mogą wymagać intensywnej fizykoterapii, a wyzdrowienie może nie być całkowite.<sup>53</sup>

### ZAKAŻENIA OPORTUNISTYCZNE

Właściwe rozpoznanie i sprawne wdrożenie terapii są konieczne do skutecznego leczenia zakażeń ośrodkowego układu nerwowego i zakażeń układowych u pacjentów leczonych immunosupresją. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego jest kluczowe do rozpoznania zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, ale leczenie empiryczne za pomocą antybiotyków o szerokim spektrum zgodne z zaleceniami nie powinno być odkładane do czasu identyfikacji czynnika zakaźnego. Przy określaniu najbardziej prawdopodobnych przyczyn zakażenia należy brać pod uwagę czas, jaki upłynął od przeszczepienia, możliwe narażenie endemiczne i wystąpienie zakażenia oporne na leki używane w schemacie profilaktyki.<sup>97</sup>

### NEUROTOKSYCZNOŚĆ LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

Ciężka neurotoksyczność może wymagać dostosowania immunosupresji, a zamiana między różnymi inhibitorami kalcyneuryny (np. takrolimusem i cyklosporyną) może być korzystna w indywidualnych przypadkach.<sup>15,23,33,90</sup> Chociaż neurotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny nierzadko występuje przy prawidłowych stężeniach w osoczu, to zmniejszenie dawki lub zamiana na inny CNI często prowadzi do spontanicznej poprawy.<sup>22-24</sup> Należy również wyrównać hipomagnezemię, o ile występuje. Pacjenci z napadami padaczkowymi wywołanymi inhibitorami kalcyneuryny powinni być leczeni odpowiednimi lekami przeciwpadaczkowymi. Leczenie neurotoksycznych działań innych leków immunosupre-



syjnych (np. OKT3) jest zasadniczo oparte na odstawieniu wywołującego leku i leczeniu podtrzymującym.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 28, Number 1, Pages 235-251, February 2010, Saša A, Živković, MD, PhD, Hoda Abdel-Hamid, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

## PIŚMIENNICTWO

1. Division of Transplantation, US Department of Health and Human Services. 2008 Annual Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1998–2007. Rockville, MD; United Network for Organ Sharing, Richmond, VA; University Renal Research and Education Association, Ann Arbor (MI), 2009.
2. Pasquini MC, Wang Z, Schneider L. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *CIBMTR Newsletter*. 2007; 13 (2): 5–8.
3. Wong M, Mallory GB, Goldstein J, et al. Neurologic complications of pediatric lung transplantation. *Neurology*. 1999; 53 (7): 1542–1549.
4. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, et al. Central nervous system complications in liver transplant recipients—incidence, timing, and long-term follow-up. *Clin Transplant*. 2000; 14 (1): 1–7.
5. Faraci M, Lanino E, Dini G, et al. Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Neurology*. 2002; 59 (12): 1895–1904.
6. Mayer TO, Biller J, O'Donnell J, et al. Contrasting the neurologic complications of cardiac transplantation in adults and children. *J Child Neurol*. 2002; 17 (3): 195–199.
7. Lewis MB, Howdle PD. Neurologic complications of liver transplantation in adults. *Neurology*. 2003; 61 (9): 1174–1178.
8. Živković S, Abu-Elmagd K, Bond G, et al. Long-term follow-up of neurologic complications of multivisceral and intestinal transplantation. *Neurology*. 2005; 64 (Suppl 1): A123.
9. Denier C, Bourhis JH, Lacroix C, et al. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology*. 2006; 67 (11): 1990–1997.
10. Erol I, Alehan F, Ozcay F, et al. Neurological complications of liver transplantation in pediatric patients: a single center experience. *Pediatr Transplant*. 2007; 11 (2): 152–159.
11. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, et al. Significance of neurologic complications in the modern era of cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83 (5): 1684–1690.
12. Živković SA, Jumaa M, Barisic N, et al. Neurologic complications following lung transplantation. *J Neurol Sci*. 2009; 280 (1–2): 90–93.
13. Patchell RA. Neurological complications of organ transplantation. *Ann Neurol*. 1994; 36 (5): 688–703.
14. Pless M, Živković SA. Neurologic complications of transplantation. *Neurologist*. 2002; 8 (2): 107–120.
15. DiMartini A, Fontes P, Dew MA, et al. Age, model for end-stage liver disease score, and organ functioning predict posttransplant tacrolimus neurotoxicity. *Liver Transpl*. 2008; 14 (6): 815–822.
16. Menegaux F, Keeffe EB, Andrews BT, et al. Neurological complications of liver transplantation in adult versus pediatric patients. *Transplantation*. 1994; 58 (4): 447–450.
17. Wijdicks EF. Impaired consciousness after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1995; 1 (5): 329–334.
18. Buis CI, Wiesner RH, Krom RA, et al. Acute confusional state following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Neurology*. 2002; 59 (4): 601–605.
19. Estol CJ, Faris AA, Martinez AJ, et al. Central pontine myelinolysis after liver transplantation. *Neurology*. 1989; 39 (4): 493–498.
20. Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, Ogasawara VS, et al. Iatrogenic Wernicke's encephalopathy in allogeneic bone marrow transplantation: a study of eight cases. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 20 (5): 391–395.
21. Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J, et al. Neurologic complications of FK 506. *Transplant Proc*. 1991; 23 (6): 3175–3178.
22. Wijdicks EF, Wiesner RH, Dahlke LJ, et al. FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation. *Ann Neurol*. 1994; 35 (4): 498–501.
23. Wijdicks EF, Wiesner RH, Krom RA. Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. *Neurology*. 1995; 45 (11): 1962–1964.
24. Small SL, Fukui MB, Bramblett GT, et al. Immunosuppression-induced leukoencephalopathy from tacrolimus (FK506). *Ann Neurol*. 1996; 40 (4): 575–580.
25. DeBellis RJ, Schaefer OP, Liquori M, et al. Linezolid-associated serotonin syndrome after concomitant treatment with citalopram and mirtazepine in a critically ill bone marrow transplant recipient. *J Intensive Care Med*. 2005; 20 (6): 351–353.
26. Abbott KC, Agodoa LY, O'Malley PG. Hospitalized psychoses after renal transplantation in the United States: incidence, risk factors, and prognosis. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14 (6): 1628–1635.
27. Dew MA, DiMartini AF. Psychological disorders and distress after adult cardiothoracic transplantation. *J Cardiovasc Nurs*. 2005; 20 (Suppl 5): S51–S66.
28. Krahn LE, DiMartini A. Psychiatric and psychosocial aspects of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005; 11 (10): 1157–1168.
29. Corruble E, Buhl C, Esposito D, et al. Psychosis associated with elevated trough tacrolimus blood concentrations after combined kidney-pancreas transplant. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006; 9 (4): 493–494.
30. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81 (10): 1361–1367.
31. DiMartini A, Dew MA, Kormos R, et al. Posttraumatic stress disorder caused by hallucinations and delusions experienced in delirium. *Psychosomatics*. 2007; 48 (5): 436–439.
32. Medici V, Mirante VG, Fassati LR, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl*. 2005; 11 (9): 1056–1063.
33. Wijdicks EF. Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transpl*. 2001; 7 (11): 937–942.
34. Stracciacari A, Guarino M, Pazzaglia P, et al. Acquired hepatocerebral degeneration: full recovery after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2001; 70 (1): 136–137.
35. Pavletic ZS, Bishop MR, Markopoulou K, et al. Drug-induced parkinsonism after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 17 (6): 1185–1187.
36. Lentini KL, Rocca Rey LA, Kolli S, et al. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3 (4): 1090–1101.
37. Estol CJ, Pessin MS, Martinez AJ. Cerebrovascular complications after orthotopic liver transplantation: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1991; 41 (6): 815–819.
38. Coplin WM, Cochran MS, Levine SR, et al. Stroke after bone marrow transplantation: frequency, aetiology and outcome. *Brain*. 2001; 124 (Pt 5): 1043–1051.
39. Wijdicks EF, Torres VE, Schievink WJ, et al. Cerebral hemorrhage in recipients of renal transplantation. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74 (11): 1111–1112.
40. Wijdicks EF, de Groen PC, Wiesner RH, et al. Intracerebral hemorrhage in liver transplant recipients. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70 (5): 443–446.
41. Pomeranz S, Naparstek E, Ashkenazi E, et al. Intracranial haematomas following bone marrow transplantation. *J Neurol*. 1994; 241 (4): 252–256.
42. Trimarchi HM, Truong LD, Brennan S, et al. FK506-associated thrombotic microangiopathy: report of two cases and review of the literature. *Transplantation*. 1999; 67 (4): 539–544.
43. Gordon BG, Haire WD, Patton DF, et al. Thrombotic complications of BMT: association with protein C deficiency. *Bone Marrow Transplant*. 1993; 11 (1): 61–65.
44. Estol CJ, Lopez O, Brenner RP, et al. Seizures after liver transplantation: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1989; 39 (10): 1297–1301.
45. Wijdicks EF, Plevak DJ, Wiesner RH, et al. Causes and outcome of seizures in liver transplant recipients. *Neurology*. 1996; 47 (6): 1523–1525.
46. Steg RE, Kessinger A, Wszolek ZK. Cortical blindness and seizures in a patient receiving FK506 after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 23 (9): 959–962.
47. Zampella EJ, Duvall ER, Sekar BC, et al. Symptomatic spinal epidural lipomatosis as a complication of steroid immunosuppression in cardiac transplant patients. Report of two cases. *J Neurosurg*. 1987; 67 (5): 760–764.
48. Gruhn B, Meerbach A, Egerer R, et al. Successful treatment of Epstein-Barr virus-induced transverse myelitis with ganciclovir and cytomegalovirus hyperimmune globulin following unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24 (12): 1355–1358.
49. Zarranz JJ, Rouco I, Gomez-Esteban JC, et al. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-1) associated myelopathy acquired through a liver transplant. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2001; 71 (6): 818.
50. Schwartz DL, Schechter GP, Seltzer S, et al. Radiation myelitis following allogeneic stem cell transplantation and consolidation radiotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26 (12): 1355–1359.
51. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, et al. Clinical review: critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care*. 2008; 12 (6): 238.
52. Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, et al. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology*. 1998; 50 (1): 46–53.

53. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2008; 79 (7): 838–841.
54. Dyck PJ, Velosa JA, Pach JM, et al. Increased weakness after pancreas and kidney transplantation. *Transplantation.* 2001; 72 (8): 1403–1408.
55. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175 (5): 480–489.
56. Maziak DE, Maurer JR, Kesten S. Diaphragmatic paralysis: a complication of lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61 (1): 170–173.
57. Stevens AM, Sullivan KM, Nelson JL. Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42 (1): 34–39.
58. Wilson JR, Conwit RA, Eidelman BH, et al. Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506. *Muscle Nerve.* 1994; 17 (5): 528–532.
59. Steiger MJ, Farrah T, Rolles K, et al. Cyclosporin associated headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1994; 57 (10): 1258–1259.
60. Sila CA. Spectrum of neurologic events following cardiac transplantation. *Stroke.* 1989; 20 (11): 1586–1589.
61. Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, et al. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant.* 2004; 4 (1): 108–115.
62. Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, et al. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. *Transpl Int.* 2001; 14 (1): 16–23.
63. Collini A, De Bartolomeis C, Barni R, et al. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome after organ transplantation. *Kidney Int.* 2006; 70 (7): 1367–1370.
64. Papanicolaou GA, Meyers BR, Fuchs WS, et al. Infectious ocular complications in orthotopic liver transplant patients. *Clin Infect Dis.* 1997; 24 (6): 1172–1177.
65. Brazis PW, Spivey JR, Bolling JP, et al. A case of bilateral optic neuropathy in a patient on tacrolimus (FK506) therapy after liver transplantation. *Am J Ophthalmol.* 2000; 129 (4): 536–538.
66. van de Beek D, Patel R, Daly RC, et al. Central nervous system infections in heart transplant recipients. *Arch Neurol.* 2007; 64 (12): 1715–1720.
67. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357 (25): 2601–2614.
68. Martin-Davila P, Fortun J, Lopez-Velez R, et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21 (1): 60–96.
69. Singh N, Husain S. Infections of the central nervous system in transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2000; 2 (3): 101–111.
70. Finelli PF, Uphoff DF. Magnetic resonance imaging abnormalities with septic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2004; 75 (8): 1189–1191.
71. Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology.* 2007; 69 (2): 156–165.
72. Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int.* 2005; 17 (11): 658–665.
73. DeSalvo D, Roy-Chaudhury P, Peddi R, et al. West Nile virus encephalitis in organ transplant recipients: another high-risk group for meningoencephalitis and death. *Transplantation.* 2004; 77 (3): 466–469.
74. Derouin F, Pelloux H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 (12): 1089–1101.
75. Mendez O, Kanal E, Abu-Elmagd KM, et al. Granulomatous amebic encephalitis in a multivisceral transplant recipient. *Eur J Neurol.* 2006; 13 (3): 292–295.
76. Pittock SJ, Rabinstein AA, Edwards BS, et al. OKT3 neurotoxicity presenting as akinetic mutism. *Transplantation.* 2003; 75 (7): 1058–1060.
77. Bodkin CL, Eidelman BH. Sirolimus-induced posterior reversible encephalopathy. *Neurology.* 2007; 68 (23): 2039–2040.
78. Singhal S, Powles R, Treleaven J, et al. Central nervous system relapse after bone marrow transplantation for acute leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17 (4): 637–641.
79. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder: significance of central nervous system involvement. *Transplant Proc.* 2005; 37 (2): 954–955.
80. Schiff D. Gliomas following organ transplantation: analysis of the contents of a tumor registry. *J Neurosurg.* 2004; 101 (6): 932–934.
81. Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics.* 2004; 113 (4): 825–832.
82. Alonso EM. Growth and developmental considerations in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14 (5): 585–591.
83. Fonseca-Aten M, Michaels MG. Infections in pediatric solid organ transplant recipients. *Semin Pediatr Surg.* 2006; 15 (3): 153–161.
84. Martin AB, Bricker JT, Fishman M, et al. Neurologic complications of heart transplantation in children. *J Heart Lung Transplant.* 1992; 11 (5): 933–942.
85. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain.* 2000; 123 (Pt 7): 1495–1504.
86. Bolton CF. Electrophysiologic changes in uremic neuropathy after successful renal transplantation. *Neurology.* 1976; 26 (2): 152–161.
87. Fredericks S, Holt DW, MacPhee IA. The pharmacogenetics of immunosuppression for organ transplantation: a route to individualization of drug administration. *Am J Pharmacogenomics.* 2003; 3 (5): 291–301.
88. Mourad M, Wallemacq P, De Meyer M, et al. Biotransformation enzymes and drug transporters pharmacogenetics in relation to immunosuppressive drugs: impact on pharmacokinetics and clinical outcome. *Transplantation.* 2008; 85 (Suppl 7): S19–S24.
89. Zivkovic S. Neuroimaging and neurologic complications after organ transplantation. *J Neuroimaging.* 2007; 17 (2): 110–123.
90. Guarino M, Benito-Leon J, Decruyenaere J, et al. EFNS guidelines on management of neurological problems in liver transplantation. *Eur J Neurol.* 2006; 13 (1): 2–9.
91. Palacios CF, Druce J, Du L, et al. A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *N Engl J Med.* 2008; 358 (10): 991–998.
92. Brenner RP. The interpretation of the EEG in stupor and coma. *Neurologist.* 2005; 11 (5): 271–284.
93. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, et al. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve.* 1997; 20 (6): 665–673.
94. Berry GT, Bridges ND, Nathanson KL, et al. Successful use of alternate waste nitrogen agents and hemodialysis in a patient with hyperammonemic coma after heart-lung transplantation. *Arch Neurol.* 1999; 56 (4): 481–484.
95. Giraldo M, Martin D, Colangelo J, et al. Intestinal transplantation for patients with short gut syndrome and hypercoagulable states. *Transplant Proc.* 2000; 32 (6): 1223–1224. [Full Text | Full-Text PDF \(49 KB\) |](#)
96. Chabolla DR, Wszolek ZK. Pharmacologic management of seizures in organ transplant. *Neurology.* 2006; 67 (12 Suppl 4): S34–S38.
97. Roos KL. Central nervous system infections in solid organ, bone marrow, or stem cell transplant recipients. *Continuum.* 2004; 10 (2): 61–73.